



<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>3</sup>Смоленская государственная медицинская академия

# Эффективность и безопасность нового нейротропного лекарственного препарата Диваза в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга

О.В. Воробьева<sup>1</sup>, П.Р. Камчатнов<sup>2</sup>, А.П. Рачин<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Воробьева, ovvorobeva@mail.ru

*Обобщены результаты применения Дивазы – препарата с двойным механизмом действия (модифицирующим влиянием на функциональную активность белка S-100 и эндотелиальную NO-синтазу) у пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью. Препарат назначали в течение трех месяцев дополнительно к комплексной базовой терапии основной и ассоциированной патологии. Обследования (серия тестов и шкал), которые проводились ежемесячно в течение курса лечения, показали терапевтическую эффективность Дивазы: значимую редукцию астеноневротических, психовегетативных нарушений, эмоциональной лабильности и повышенной тревожности, а также положительное влияние на когнитивные функции. Коррекция общеврологической симптоматики у пациентов, лечившихся Дивазой, была более выраженной, чем в группе базовой терапии. Препарат безопасен и может применяться для лечения пациентов различных возрастных групп, в том числе старше 70 лет.*

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, астеноневротические нарушения, нейротропная терапия, Диваза

### Введение

Хроническая ишемическая болезнь мозга, или хроническая недостаточность мозгового кровообращения, приводит к развитию медленно прогрессирующей церебральной дисфункции вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани. Степень структурных изменений мозга при дисциркуляции колеблется от изменений отдельных нейронов, глиоцитов и воло-

кон белого вещества до инфарктов различной величины и локализации, что в конечном итоге способствует формированию очаговых и диффузных изменений головного мозга и церебральной атрофии [1, 2].

Наиболее частыми причинами хронической ишемии мозга являются патологические изменения церебральных сосудов на фоне атеросклероза и/или артериальной гипертензии [1, 3, 4]. Хроническая

цереброваскулярная недостаточность характеризуется прогрессирующим течением, стадийностью, полисиндромностью. Основными клиническими синдромами являются нарушения в эмоциональной сфере, полиморфные двигательные расстройства, ухудшение памяти и способности к обучению, постепенно приводящие к дезадаптации больных [1, 2, 5–7].

Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности преследует такие цели, как замедление темпов прогрессирования разрушительного процесса ишемизации мозга, активация саногенетических механизмов компенсации функций, профилактика острой дисгемии [1, 2, 3, 5, 8]. Методы лечения цереброваскулярной болезни разработаны с различной степенью доказательности. В настоящее время существуют стандарты терапии, базирующиеся на доказательной медицине, и комплексы профилактических мероприятий, направленные на коррекцию факторов риска хронической ишемии мозга. Однако стандартная терапия не всегда способна предотвратить прогрессирование заболевания и купировать основные его симптомы. В этой связи больным, постоянно принимающим препараты базисной терапии, дополнительно назначают курсовую «сопроводительную» терапию, которая включает ан-



тиоксидантные, метаболические, ноотропные средства. Однако тактика их применения остается недостаточно разработанной, не определены целевые показания и длительность назначения конкретных препаратов. Более того, эффективность некоторых из них остается дискутабельной. Именно поэтому актуальными и высоко востребованными задачами остаются разработка и внедрение в клиническую практику новых препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью применения у пациентов с хронической ишемией мозга.

Перспективным представляется использование у лиц с цереброваскулярной недостаточностью нового отечественного лекарственного средства Диваза в связи с уникальным составом и механизмом действия препарата [9, 10]. Диваза, созданная на основе антител к мозгоспецифическому белку S-100 (анти-S100) и эндотелиальной NO-синтазе (анти-eNOS), является релиз-активным препаратом (от англ. release – высвобождение), активность которого обеспечивается за счет особой технологической обработки исходного вещества [10]. Спектр фармакологических эффектов Дивазы обусловлен модифицирующим влиянием препарата на функциональную активность белка S-100 и eNOS – ключевых компонентов, участвующих в реализации важнейших процессов в центральной нервной системе. Совместное применение анти-S100 и анти-eNOS в составе Дивазы характеризуется ноотропным, антигипоксическим, антиоксидантным, ангиопротекторным и анксиолитическим действием. Корректирующее влияние препарата на процессы нейрональной пластичности и церебральной гемодинамики проявляется в стимуляции репаративных процессов в центральной нервной системе, восстановлении процессов обучения и памяти, повышении умственной работоспособности, нормализации соматовегетативной дисфункции [11–19]. В ходе клинических исследований проде-

монстрировано позитивное влияние препарата на выраженность астеновегетативных, тревожно-депрессивных и когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга [20]. Диваза, как и компоненты, входящие в ее состав, не обладает седативным и миорелаксantным действием, не вызывает пристрастия и привыкания.

### Материал и методы

В данной публикации представлены обобщенные результаты опыта клинического применения Дивазы в медицинских центрах Москвы и Московской области, Санкт-Петербурга, Казани, Новосибирска, Смоленска. Препарат назначался пациентам с хронической цереброваскулярной болезнью, диагностированной врачом-неврологом по результатам клинико-инструментального обследования. Всего в динамике было обследовано 160 пациентов: основная группа (n = 122) в течение 12 недель получала Дивазу по две таблетки три раза в сутки (в дополнение к базовому комплексу разрешенной терапии), а группе сравнения (n = 38) назначали только препараты базовой терапии.

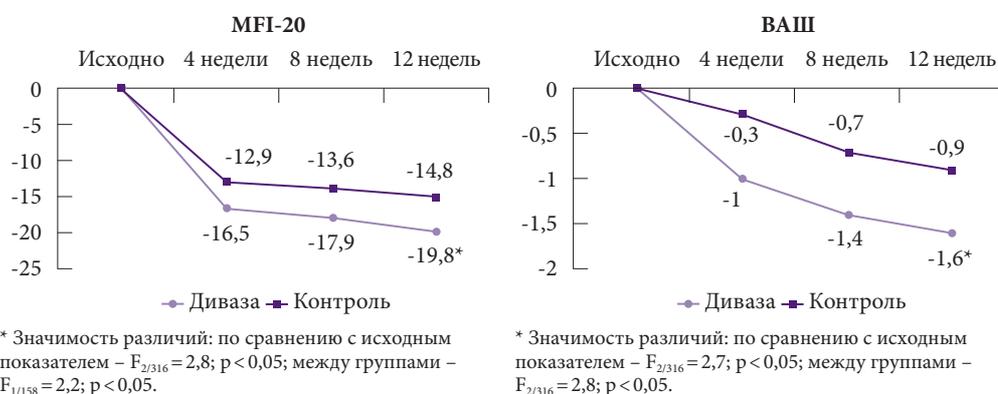
Средний возраст пациентов составил  $59,8 \pm 8,9$  лет. Диапазон возрастных колебаний варьировал от минимального в 40 лет до максимального в 80 лет, но большая часть пациентов была в возрасте 58–70 лет (85% из них – женщины). Хроническая цереброваскулярная болезнь в обеих группах была представлена пятью основными вариантами. У большинства был выявлен церебральный атеросклероз (n = 122, 80%), чаще всего в сочетании с артериальной гипертензией (n = 112, 70%). Реже диагностировалась гипертензивная энцефалопатия (n = 6; 4%) или цереброваскулярная болезнь неуточненная с гипертензией или без таковой (n = 32; 20%). Всего же артериальная гипертензия имела место у 78% больных (n = 125). Из других ассоциированных с цереброваскулярной болезнью состоя-

ний отмечались сахарный диабет (n = 18, 11%), редко – ожирение (n = 5, 3%) и курение (n = 6, 4%).

По поводу основного и сопутствующих заболеваний участники исследования получали лекарственные средства различных классов, в том числе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы, антагонисты кальциевых каналов (кроме нимодипина, циннаризина), тиазидовые и тиазидоподобные диуретики, антиагреганты, статины, а также инсулин, сахароснижающие препараты и др. Исключение составляли периферические вазодилататоры, психотропные препараты, препараты для устранения головокружения (в том числе беттагистин), модуляторы синтеза оксида азота и донаторы оксида азота (за исключением нитратов по требованию при приступах стенокардии), другие релиз-активные препараты (Тенотен, Пропротен-100, Импаза, Колофорте), препараты для заместительной гормональной терапии при менопаузальном синдроме (эстрогены, гестагены, комбинированные препараты). От их применения пациенты воздерживались в течение трех месяцев, предшествующих курсу лечения Дивазой, а также в течение трех месяцев самого лечения. Таким образом, Диваза включалась в комплекс медикаментозной терапии, состоявшей у каждого пациента из двух и более лекарственных средств. Тем не менее дополнительный трехкратный прием Дивазы, помимо обычных для пациента лекарственных препаратов в течение дня, хорошо переносился больными и ни один пациент не отказался от его применения.

Не назначали препарат пациентам с выраженными когнитивными нарушениями (деменцией), неконтролируемой артериальной гипертензией, тяжелыми соматическими и психическими заболеваниями, синдромом мальабсорбции, включая врожденную или приобретенную лактазную или другую дисахаридазную недостаточность.

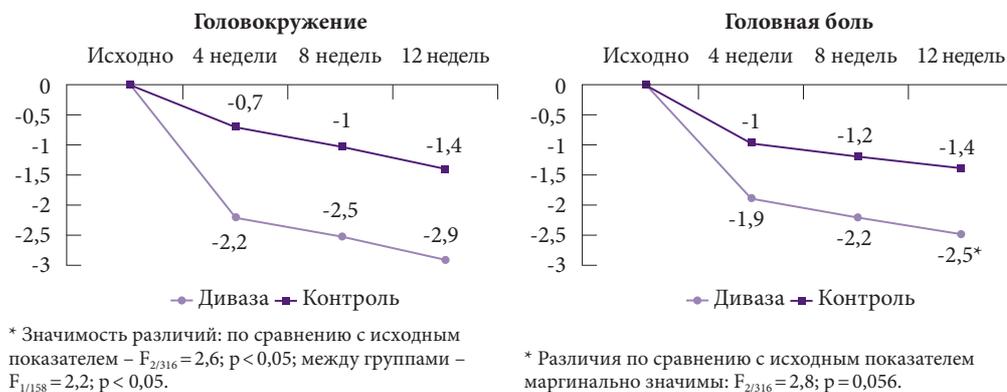
Неврология



\* Значимость различий: по сравнению с исходным показателем –  $F_{2/316} = 2,8$ ;  $p < 0,05$ ; между группами –  $F_{1/158} = 2,2$ ;  $p < 0,05$ .

\* Значимость различий: по сравнению с исходным показателем –  $F_{2/316} = 2,7$ ;  $p < 0,05$ ; между группами –  $F_{2/316} = 2,8$ ;  $p < 0,05$ .

Рис. 1. Динамика выраженности астении по данным субъективной шкалы астении (MFI-20) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) на фоне лечения (результаты ковариационного анализа – two-way repeated measures ANCOVA)



\* Значимость различий: по сравнению с исходным показателем –  $F_{2/316} = 2,6$ ;  $p < 0,05$ ; между группами –  $F_{1/158} = 2,2$ ;  $p < 0,05$ .

\* Различия по сравнению с исходным показателем маргинально значимы:  $F_{2/316} = 2,8$ ;  $p = 0,056$ .

Рис. 2. Динамика выраженности головокружения и головной боли на фоне лечения по данным визуальной аналоговой шкалы (результаты ковариационного анализа – two-way repeated measures ANCOVA)

## Результаты и обсуждение

Исходно до начала терапии Дивазой, а затем ежемесячно в течение курса лечения пациентам проводили дополнительный комплекс обследования, который позволял оценить степень выраженности симптомов цереброваскулярной болезни и включал серию тестов и шкал: визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), субъективную шкалу астении (Multidimensional fatigue inventory – MFI-20), краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-mental state examination – MMSE), шкалу тревоги Гамильтона (Hamilton anxiety scale – HAM-A), шкалу тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale – HADS), схему исследования для выявления признаков вегетативных нарушений, шкалу балльной оценки субъек-

тивных характеристик сна, а также у части больных использовался опросник «Самочувствие, активность и настроение» (САН) [21]. В клинической картине доминировали начальные либо умеренно выраженные признаки хронической недостаточности мозгового кровообращения. Ведущими были астенический, цефалгический и вестибулярно-атактический синдромы в сочетании с вегетативными/психовегетативными нарушениями. Больные предъявляли жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, головную боль и ощущение тяжести в голове, головокружение чаще несистемного характера, эмоциональную лабильность, снижение памяти и внимания, нарушения сна. Очаговые неврологические знаки были представлены в пер-

вую очередь дисбазией преимущественно с дискоординаторным компонентом.

Исходная выраженность астенического синдрома, по данным тестирования по шкале MFI-20, составила  $73,4 \pm 11,2$  балла в группе Дивазы и  $77,4 \pm 9,6$  балла в группе сравнения, по ВАШ –  $5,7 \pm 1,7$  и  $5,9 \pm 2,0$  балла соответственно. На фоне применения Дивазы отмечалось значимое снижение выраженности астении. Наиболее существенный ответ на терапию был получен в течение первых четырех недель (MFI-20:  $-16,5 \pm 12,4$  балла; ВАШ:  $-1,0 \pm 1,2$  балла). В последующие восемь недель лечения достигнутый эффект стабилизировался и несколько нарастал, что проявлялось в итоге в значимой редукции всех компонентов астенического синдрома (физической астении, пониженной активности, мотивационных нарушений, психического компонента астении). Двухфакторный ковариационный анализ (two-way repeated measures ANCOVA) показал достоверное снижение выраженности астении через 12 недель лечения по сравнению с исходными показателями в группе Дивазы ( $-19,8 \pm 1,2$  балла по шкале MFI-20 и  $-1,6 \pm 1,4$  балла по ВАШ), а также значимые различия при сравнении показателей между группами ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Параллельно с положительной динамикой астенического синдрома на фоне приема Дивазы снижалась выраженность головокружения, интенсивность которого по результатам первичного осмотра в среднем оценивалась (с помощью ВАШ) в  $6,1 \pm 1,9$  балла у пациентов группы Дивазы и  $5,3 \pm 3,1$  балла в группе контроля. Наиболее отчетливые перемены пациенты группы Дивазы отметили в течение первых четырех недель приема препарата, когда интенсивность головокружения, по их мнению, в среднем снизилась на  $2,2 \pm 2,4$  балла (против  $0,7 \pm 2,3$  балла в группе сравнения). В последующие четыре недели терапии эффект стабилизировался и на заключительном этапе



трехмесячного лечения в среднем несколько усиливался, о чем свидетельствовали результаты апостериорного анализа Шеффе (post-hoc analysis Scheffé), показавшего значимые различия при попарных сравнениях показателей (Неделя 4 – Неделя 8;  $z$ -value = -2,3;  $p$  = 0,03; Неделя 8 – Неделя 12;  $z$ -value = -3,4;  $p$  = 0,02). В результате за 12 недель терапии выраженность головнокружения уменьшилась на  $-2,9 \pm 2,5$  балла, что было значимо ( $p < 0,05$ ) эффективнее базовой терапии ( $-1,4 \pm 2,4$  балла) (рис. 2). Цефалгический синдром у пациентов характеризовался полиморфностью и непостоянством, наличием связи с астеническими и тревожными расстройствами, а также психовегетативными нарушениями. Применение Дивазы, по мнению пациентов, оказывало положительное влияние на выраженность головной боли, интенсивность которой уменьшилась на фоне терапии от исходных  $5,9 \pm 2,6$  до  $3,4 \pm 2,2$  балла по ВАШ (против  $5,9 \pm 2,0$  и  $4,5 \pm 2,8$  балла в группе сравнения). Это снижение по данным ANCOVA достигало маргинальной статистической значимости ( $p = 0,056$ ) (рис. 2). Легкие, реже умеренные когнитивные расстройства, подтвержденные клинико-психологическим тестированием, отмечали все пациенты. Средний суммарный балл шкалы MMSE в группе Дивазы составил  $27,8 \pm 1,4$ ; в группе сравнения –  $28,3 \pm 1,3$ . Повторное MMSE-тестирование показало улучшение когнитивных функций, в том числе памяти, однако это улучшение ( $+0,7 \pm 1,2$  балла в группе Дивазы и  $+0,1 \pm 1,2$  балла в группе сравнения), как и исходная выраженность когнитивных расстройств, у большинства обследованных были незначительными. Возможно, длительность терапии была недостаточной для существенного влияния на ментальный статус пациентов. Различные эмоциональные и вегетативные расстройства также исходно наблюдались у всех больных. Проявления эмоциональной лабильности, включая быстрые

перемены настроения, плаксивость, исходно оценивались пациентами группы Дивазы в среднем в  $6,3 \pm 1,9$  балла по ВАШ, группы сравнения – в  $6,4 \pm 2,3$  балла (из максимально возможных 10 баллов). Выраженность тревоги по шкале НАМ-А была  $25,3 \pm 5,1$  и  $23,3 \pm 7,8$  балла соответственно. Средний суммарный балл по результатам обследования по схеме исследования для выявления признаков вегетативных нарушений составил  $47,4 \pm 11,8$  и  $48,3 \pm 12,5$  балла соответственно. У большинства пациентов имели место легкие либо умеренные нарушения сна ( $17,7 \pm 2,9$  и  $16,8 \pm 3,5$  балла соответственно). На фоне терапии Дивазой существенно снижалась эмоциональная лабильность ( $-2,3 \pm 1,8$  против  $-0,2 \pm 2,6$  балла в группе сравнения), положительную динамику ( $p < 0,01$ ) и достоверность различий между группами ( $p = 0,045$ ) подтверждал анализ ANCOVA (рис. 3). Значимые различия при попарных сравнениях показателей через 4 и 8 ( $z$ -value = -2,12;  $p = 0,02$ ) и 8 и 12 ( $z$ -value = -3,1;  $p = 0,01$ ) недель лечения свидетельствовали о прогрессивном повышении эмоциональной устойчивости по мере увеличения срока терапии (рис. 3). Ожидаемым оказалось улучшение самочувствия, активности и настроения на фоне редукции астенических и эмоциональных нарушений (достоверность различия конечных и исходных данных  $p < 0,0001$ ). Данный анализ функционального состояния по опроснику САН дополнительно использовался в двух медицинских центрах у 36 пациентов, получавших Дивазу (табл. 1). Лечение Дивазой через три месяца привело к выраженному снижению тревожных расстройств ( $17,8 \pm 7,3$  балла по шкале НАМ-А; в результате разница с исходными показателями составила  $-7,5 \pm 3,5$  балла), в то время как в контрольной группе динамики уровня тревоги практически не наблюдалось ( $21,6 \pm 9,4$  балла по шкале НАМ-А и разница с исходным баллом составила  $-1,7 \pm 1,8$ ) (рис. 3).

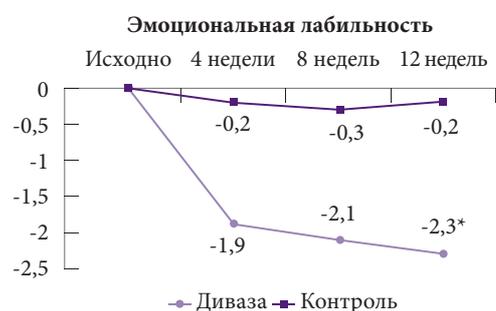
Таблица 1. Уровень самочувствия, активности и настроения по шкале «Самочувствие, активность и настроение» на фоне лечения Дивазой (n = 36)

Показатель, баллы	Исходно	12 недель	Достоверность различий
Самочувствие	$2,0 \pm 0,6$	$13,8 \pm 6,0$	$t = -11,7$ ; $p < 0,0001$
Активность	$2,2 \pm 0,7$	$14,7 \pm 5,2$	$t = -14,2$ ; $p < 0,0001$
Настроение	$2,0 \pm 0,8$	$13,2 \pm 5,1$	$t = -12,8$ ; $p < 0,0001$

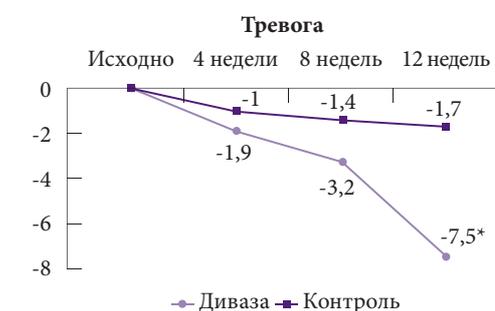
Таблица 2. Уровень тревоги и депрессии по шкале тревоги и депрессии на фоне лечения Дивазой (n = 36)

Показатель, баллы	Исходно	8 недель	12 недель	Достоверность различий
Тревога	$14,6 \pm 3,9$	$8,4 \pm 2,8$	$4,6 \pm 2,2$	$F_{2/70} = 251$ ; $p < 0,0001$
Депрессия	$13,8 \pm 3,5$	$9,1 \pm 1,7$	$7,2 \pm 1,9$	$F_{2/70} = 67$ ; $p < 0,0001$

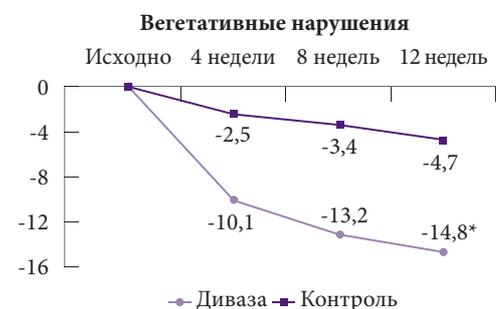
Дополнительная оценка уровня тревоги и депрессии с помощью шкалы HADS в двух центрах также продемонстрировала эффективность Дивазы. Если исходно у большинства обследованных выявлялась клинически значимая тревога/депрессия (среднее значение суммарного балла превышало  $14,2 \pm 9,2$ ), то через три месяца терапии у них не определялись достоверно выраженные симптомы аффективных нарушений (табл. 2). За три месяца лечения Дивазой средний суммарный балл вегетативных расстройств снизился примерно на 30% (до  $32,6 \pm 12,4$  против  $43,6 \pm 15,0$  баллов в группе сравнения). Анализ ANCOVA подтвердил значимую положительную динамику показателей ( $p < 0,05$ ), отражавших коррекцию вегетативной дисфункции в процессе лечения Дивазой и значимость различий по сравнению с контролем (рис. 3). Повторная, через три месяца, оценка качества сна у пациентов выявила значимое повышение суммарного балла, среднее значение которого составило  $21,1 \pm 2,4$  (в группе сравнения –  $17,9 \pm 4,0$  балла,  $p < 0,05$ ) (рис. 3). У некоторых пациентов суммарный балл достигал  $\geq 22$ , что свидетельствовало об отсутствии



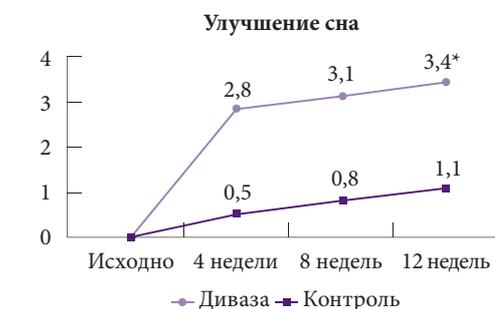
\* Значимость различий: по сравнению с исходным показателем –  $F_{2/316} = 4,2$ ;  $p < 0,01$ ; между группами –  $F_{1/158} = 3,1$ ;  $p = 0,045$ .



\* Значимость различий: по сравнению с исходным показателем –  $F_{1/158} = 4,6$ ;  $p = 0,01$ ; между группами –  $F_{1/158} = 2,6$ ;  $p = 0,01$ .



\* Значимость различий: по сравнению с исходным показателем –  $F_{1/158} = 2,4$ ;  $p < 0,05$ ; между группами –  $F_{1/158} = 2,2$ ;  $p < 0,05$ .



\* Значимость различий: по сравнению с исходным показателем –  $F_{2/316} = 2,2$ ;  $p < 0,05$ ; между группами –  $F_{1/158} = 2,4$ ;  $p < 0,05$ .

Рис. 3. Динамика выраженности эмоциональной лабильности (по визуальной аналоговой шкале), тревоги (по шкале тревоги Гамильтона), показателей вегетативных расстройств и нарушений сна на фоне лечения (результаты ковариационного анализа – two-way repeated measures ANCOVA)

диссомнии к окончанию лечения Дивазой.

Таким образом, Диваза через модифицирующее влияние на функциональную активность белка S-100 и eNOS оказывала положительное влияние на структурно-метаболические и дисциркуляторные изменения в центральной нервной системе у пациентов с хронической церебральной ишемией и, как следствие, способствовала редукции астенического, вестибулярно-атактического и психовегетативного симптомокомплекса.

Эффективность терапии сочеталась с низкой частотой побочных

явлений. Отсутствие зарегистрированных в ходе трехмесячного применения препарата нежелательных явлений, имеющих достоверную связь с терапией, результаты повторной оценки показателей витальных функций пациентов, электрокардиограммы, лабораторных тестов (биохимических показателей, общеклинических анализов крови и мочи) подтвердили безопасность Дивазы. Прием препарата по апробированной схеме характеризовался высоким уровнем приверженности пациентов, совместимостью препарата с лекарственными средствами различ-

ных классов, используемыми для лечения основной и ассоциированной патологии.

## Заключение

Обобщая полученный опыт применения, следует отметить, что Диваза обладает умеренно выраженной терапевтической эффективностью у пациентов с хронической церебральной ишемией. Наиболее значимые эффекты, полученные в ходе 12 недель лечения, заключаются в коррекции астеноневротических, психовегетативных нарушений, эмоциональной лабильности и повышенной тревожности. Наличие тревожно-астенического симптомокомплекса следует рассматривать как основное показание для назначения Дивазы у пациентов с хронической ишемией головного мозга первой-второй стадии. Недостаточно статистически значимое улучшение когнитивных функций, в том числе памяти, обусловлено исходной незначительной выраженностью когнитивных расстройств и относительной непродолжительностью терапии. Максимальный ответ на терапию развивается в течение первых четырех недель, в последующие два месяца полученный эффект стабилизируется и несколько усиливается. С учетом времени регресса основных симптомов и повышения активности пациентов курсовое лечение Дивазой должно составлять не менее 8–12 недель. Диваза имеет высокий уровень безопасности и может применяться для лечения пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью различных возрастных групп, включая пациентов старше 70 лет. \*

## Литература

1. Неврология. Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, А.В. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2009.

3. Battistin L., Cagnin A. Vascular cognitive disorder. A biological and clinical overview // Neurochem. Res. 2010. Vol. 35. № 12. P. 1933–1938.
4. Brown W.R., Thore C.R. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2011. Vol. 37. № 1. P. 56–74.
5. Путилина М.В., Радишевский М.В., Батороева Ц.С. Астенические синдромы при хронической



- ишемии мозга и их коррекция // Consilium medicum. Неврология и ревматология. 2012. № 2. С. 22–25.
6. *Miralbell J., Soriano J.J., López-Cancio E. et al.* Vascular risk factors and cognitive performance in patients 50 to 65 years-old // *Neurologia*. 2010. Vol. 25. № 7. P. 422–429.
  7. *Schneider J.A., Bennett D.A.* Where vascular meets neurodegenerative disease // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 10. Suppl. P. S144–146.
  8. *Маркин С.П.* Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга // *Русский медицинский журнал*. 2010. № 8. С. 445–450.
  9. *Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др.* Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций: монография. М.: Издательство РАМН, 2005.
  10. *Эпштейн О.И.* Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза // *Успехи физиологических наук*. 2013. № 44. № 3. С. 54–76.
  11. *Абдурасулова И.Н., Мухин В.Н., Клименко В.М. и др.* Сравнительное исследование эффективности Тенотена, Импазы и Дивазы на модели бета-амилоидной амнезии у крыс // *Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. М., 2014. С. 191.
  12. *Белоус А.С., Покровская Т.Г., Покровский М.В. и др.* Изучение эндотелиопротективных эффектов смеси гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота (ENOS) C12, C30, C200 при экспериментальном моделировании L – NAME индуцированного дефицита оксида азота // *Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. М., 2007. С. 348–349.
  13. *Воронина Т.А., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л. и др.* Изучение эффективности препарата сверхмалых доз антител к S-100 в условиях экспериментальной модели геморрагического инсульта // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009. Т. 148. Приложение «Экспериментально-клиническая фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций». С. 170–173.
  14. *Денисова Т.Д., Саликова Л.Р., Лебедева С.А. и др.* Влияние Тенотена и Дивазы на длительность гексеналового сна крыс-самцов в хроническом эксперименте // *Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. М., 2014. С. 213.
  15. *Жавберт Е.С., Гурьянова Н.Н., Суркова Е.И. и др.* Исследование влияния Дивазы на процессы перекисного окисления липидов // *Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. М., 2014. С. 242.
  16. *Хейфец И.А., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М. и др.* Экспериментальное изучение анксиолитического антидепрессивного действия препарата Диваза // *Материалы VIII международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии»*. Судак, 2012. С. 421.
  17. *Эпштейн О.И., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю. и др.* Экспериментальное исследование фармакологических эффектов сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008. Приложение 2 «Труды НИИ фармакологии Томского научного центра сибирского отделения РАМН». С. 82–88.
  18. *Epstein O., Dugina J., Voronina T. et al.* Oral anti-S100 protein antibodies – a novel anxiolytic with antidepressant and neuroprotective potential // *Acta Pharmacol. Sin.* 2006. Vol. 27. Suppl. 1. P. 75.
  19. *Voronina T.A., Sergeeva S.A., Martyushev-Poklad A.V. et al.* Antibodies to S-100 protein in anxiety-depressive disorders in experimental and clinical conditions // *Animal models in biological psychiatry* / ed. by A.V. Kalueff. New York: Nova Science Publishers, 2006. P. 137–152.
  20. *Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П.* Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. № 4. С. 52–56.
  21. *Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошенников М.П. и др.* Тест дифференцированной самооценки функционального состояния // *Вопросы психологии*. 1973. № 6. С. 141–145.

## Efficacy and safety of the novel neurotropic drug Divaza in combination therapy of chronic cerebral ischemia

O.V. Vorobyova<sup>1</sup>, P.R. Kamchatnov<sup>2</sup>, A.P. Rachin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow state medical university

<sup>2</sup>Russian national research medical university named after N.I. Pirogov

<sup>3</sup>Smolensk state medical academy

Contact person: Olga Vladimirovna Vorobyova, ovvorobeva@mail.ru

*Results of using Divaza, a drug with a dual mode of action (by modifying functional activity of S-100 protein and endothelial NO-synthase), in patients with chronic cerebrovascular disease are summarized. The drug was administered for three months additionally to a combination basal therapy that included anti-hypertensive medicines, diuretics and disaggregants. Monthly examinations (a set of tests and scales) were performed during entire course therapy that revealed a therapeutic efficacy of using Divaza: significantly reduced asteno-neurotic and psycho-vegetative disturbances, emotional lability and increased anxiety. General neurological symptoms were corrected more profoundly in Divaza-treated patients compared to patients treated with basal therapy alone. Divaza was found to be safe and may be used to treat patients of different age groups, including patients over 70.*

**Key words:** chronic cerebral ischemia, asteno-neurotic disturbances, neurotropic therapy, Divaza